Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Über das Verhalten der Endothelien der Rattenleber während der Hypothermie

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karin Oehler

aus Hagen/Westfalen

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Über das Verhalten der Endothelien der Rattenleber während der Hypothermie

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Karin Oehler

aus Hagen/Westfalen

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Korreferent: Professor Dr. med. Günter Neuhaus

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16. August 1965

EINLEITUNG

In der letzten zwei Jahrzehnten hat die Einleitung einer kontrollierten Hypothermie als therapeutisches Hilfsmittel sowohl in der Anästhesiologie und Chirurgie als auch in der inneren Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Grundlage dieser Möglichkeit bildet die Tatsache, daß mit abnehmender Körpertemperatur der Sauerstoffbedarf des Organismus sinkt, die Stoffwechselvorgänge verlangsamt ablaufen und die Wiederbelebungszeit für Herz und Gehirn ansteigt. Damit kann man Zustände, die mit einem Sauerstoffmangel der Gewebe oder gesteigertem Energiebedarf einhergehen, beherrschen.

Zahlreiche Arbeiten sind veröffentlicht worden über die morphologischen und funktionellen Veränderungen der verschiedensten Organe während der Hypothermie, der Einfluß der Hypothermie auf das zelluläre Abwehrsystem ist hingegen bisher wenig beachtet worden. Anlaß zur vorliegenden Untersuchung waren Beobachtungen von NEUHAUS (1963) und MASSHOFF (1963) über gehäuftes Vorkommen von Bakteriämie und Pyämie bei Kranken im Zustand der vita reducta nach Einsatz einer kontrollierten Hypothermie.

Nach Angaben der Literatur besteht Unklarheit über die Bedeutung der Hypothermie für den Ablauf von Infektionen. Ihr günstiger Einfluß auf die Überwindung des bakteriämischen Schocks wird von COCKETT (1959) betont, SANDERS (1957) hebt eine negative Wirkung hervor. Er sah bei in Hypothermie behandelten Patienten foudroyante Pneumonien und Septikämien. Die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen über die Beziehung zwischen Hypothermie und Infektionsabwehr bzw. Bakteriämie sind ähnlich widerspruchsvoll.

Der Ablauf einer experimentellen Infektion in Hypothermie wurde mit der Bakterienclearance oder durch Ermittlung der Überlebensquote der Versuchstiere bestimmt. MUSCHENHEIM stellte schon 1943 fest, daß bei Kaninchen die sonst ungefährliche intradermale Standardinfektion mit Pneumokokken in Hypothermie verhängnisvoll wird, SANDERS kam bei der Reproduktion

der Versuche 1957 zu demselben Ergebnis. JONES und CAMPBELL (1962) berichteten über eine Septikämie nach Inokulation von Staphylokokken und Zunahme der Mortalität der Versuchstiere, WEBB u. Mitarb. (1962) sowie GOWEN u. Mitarb. (1961) beobachteten eine stark verlangsamte Eliminierung der Bakterien aus dem Blut in Hypothermie. Nach den Ergebnissen von FRANK (1956) und FEDOR (1956) entspricht die Bakterienclearance in Hypothermie annähernd derjenigen unter normalen Bedingungen. BALCH (1955) sah nach der Wiedererwärmung seiner Versuchstiere nur eine geringe Verlängerung der Überlebenszeit, die nach den Untersuchungen von WOTKYNS (1957) und EISEMAN (1956) angeblich ansteigen soll.

Eine Erklärung ist für diese unterschiedlichen Ergebnisse nicht leicht zu finden. Es scheint festzustehen, daß die Bakterienvermehrung in Hypothermie verlangsamt ist. Aber dies ist offensichtlich nur ein Faktor aus den Beziehungen zwischen Hypothermie und Infektion. Die für die Infektabwehr wichtigen Mechanismen des Organismus sind bisher kaum untersucht worden.

Für die lokale Entzündung haben DELAUNAY (1954) und MASSHOFF (1963) zeigen können, daß in Hypothermie die hämatogen-vasculäre Reaktion träger und schwächer abläuft. Die Leukozyten als wesentlicher Träger der Abwehr sind nach Untersuchungen von VILLALOBOS (1955), DELAUNAY (1954) und HELMSWORTH (1955) in Hypothermie stark vermindert, nach Angaben von FEDOR (1958) in normaler Zahl vorhanden. Einer direkten Untersuchung der zellulären Abwehr haben HALPERN u. Mitarb. (1951) ihre Aufmerksamkeit zugewandt und von einer verzögerten Farbstoffeliminierung aus dem Blut nach einstündiger Hypothermie auf eine reduzierte Aktivität geschlossen. Eingehendere morphologisch unterbaute Untersuchungen über das Verhalten der zellulären Abwehr in Hypothermie wurden bisher nicht angestellt.

Die zelluläre Abwehr wird getragen von einem System mesenchymaler, morphologisch allerdings nicht einheitlicher Zellen, die im Organismus allgemein verbreitet und in Leber und Milz besonders reichlich als Bestandteile des RES vorhanden sind. Eine begriffliche Klassifizierung dieser Zellen erfolgte erstmals durch METSCHNIKOFF. 1892 bezeichnete er die Zel-

len, die die zelluläre Immunität garantieren als Mikrophagen und Makrophagen. Die beweglichen amäboiden Zellen des Blutes nannte er Mikrophagen, ihnen stellte er die Makrophagen als fixe amöboide Zellen zum großen Teil bindegewebigen Ursprungs gegenüber. Gemeinsames Merkmal der Zellen ist die Aufnahme fremder und körpereigener Stoffe. ASCHOFF baute auf den Arbeiten von METSCHNIKOFF und Untersuchungen von RIBBERT (1904) über die vitale Färbbarkeit bestimmter Zellen auf und prägte 1913 den Begriff "Reticuloendotheliales System" für ein System von Zellen, das durch die besondere Fähigkeit zur Aufnahme von Vitalfarbstoffen charakterisiert ist. Dieser Eigenschaft entspricht im physiologischen Bereich die Aufnahme von Fett, Eiweiß, Eisen, Blutzellen und Bakterien. Als Antikörper- und Globulinbildner sind nach DOMAGK (1924), ASCHOFF (1924) und POPPER (1961) die Zellen des RES an der Ausbildung der humoralen Immunität beteiligt. Zum RES rechnete ASCHOFF die Reticulumzellen der Milzpulpa, der Rindenknötchen, der Markstränge, der Lymphknoten und des übrigen lymphatischen Systems, die Reticuloendothelien der Lymphsinus, der Blutsinus der Milz, der Kapillaren der Leberläppchen, des Knochenmarks, der Nebennierenrinde und die Histiozyten des Bindegewebes.

DOMAGK hob 1924 die Bedeutung der in Leber und Milz in besonders hoher Zahl vertretenen Zellen des RES für die Vernichtung von Infektionserregern hervor. Zahlreiche andere Autoren SULLIVAN 1934, BEESON 1945, KERBY (1961) bestätigten in den folgenden Jahrzehnten die wichtige Rolle, die die Reticuloendothelien in Leber und Milz bei der Entfernung von Bakterien aus dem Blut spielen. In letzter Zeit untersuchten BIOZZI (1957), DOAN (1957), BÖHME (1958), ROGERS (1960) die besondere Stellung des RES bei der Infektionsabwehr und die Mechanismen, die seine Aktivierung oder Depression bedingen.

Die Vernichtung der Bakterien wird durch Aufnahme in die Zelle und intrazelluläre Verdauung erreicht, wobei einer gesteigerten Aufnahme nicht zwangsläufig eine verstärkte intrazelluläre Zerstörung folgen muß. Der Transport korpuscullärer Teilchen in die Zelle wird als Phagocytose bezeichnet. Diesem bei der Bakterienvernichtung wirksamen Mechanismus ist die

Speicherung an die Seite zustellen, wenn die aufzunehmenden Partikel kleiner sind und in den kolloidalen Bereich gehören. Die Grenzen zwischen beiden Phänomenen sind fließend, das Speicherungsvermögen beinhaltet die Fähigkeit zur Phagozytose und umgekehrt. Die Speicherung gibt als spezifische zelluläre Leistung nach den klassischen Versuchen von ASCHOFF am ehesten Aufschluß über das funktionelle Verhalten der Zellen des RES.

In den anschließend beschriebenen, an der Ratte durchgeführten Untersuchungen wurde die Trypanblauspeicherung als Indikator gewählt. Trypanblau ist nach JANCSO (1955) ein Micellkolloid, dessen Moleküle sich in vitro in Abhängigkeit von der Zahl anorganischer Gruppen zu größeren Aggregaten verbinden. In vivo wird ein Teil des Farbstoffes adsorptiv an das Serumalbumin gebunden, in dieser Form an der spezifischen Oberfläche der Zellen des RES adsorbiert und unter Energieaufwand durch plasmatische Bewegungen in das Zellinnere gebracht. Die Ablagerung erfolgt in Vakuolen zunächst an den Eiweißträger gebunden. Die Speicherung von Trypanblau wurde in dieser Arbeit an den Kupffer'schen Sternzellen der Leber als Prototyp der Zellen des RES nachgewiesen. Ihr Verhalten schien ein geeignetes Modell, um durch den Nachweis der Speicherung Aufschluß über die funktionelle Aktivität der Endothelzellen und damit einen Einblick in die Äußerungen eines für die zelluläre Abwehr wichtigen Anteils des RES in der Hypothermie zu gewinnen.

EIGENE VERSUCHE

Methodik

In den hier beschriebenen Untersuchungen wurden 62 männliche und weibliche Albino-Ratten mit unterschiedlichem Gewicht verwendet. Jedes Tier erhielt pro Gramm Körpergewicht 0,04 mg Trypanblau in einer 0,4%-igen Lösung intravenös in Äthernarkose. Die wirksame Konzentration und die Abhängigkeit der Speicherung von der Zeit war in Vorversuchen festgestellt worden. Die Tiere wurden in drei Gruppen geteilt: 13 Tiere dienten als Kontrollen, 25 Tiere wurden unterkühlt und dann getötet, 24 Tiere unterkühlt und anschließend wiedererwärmt.

Die Kontrollversuche gaben einen Überblick über die zeitliche Dynamik der Speicherung unter Normalbedingungen; in den Unterkühlungsversuchen einerseits und denen mit folgender Wiedererwärmung andererseits wurde der unmittelbare und der mittelbare Effekt der Hypothermie unterschiedlicher Dauer auf die Speicherung geprüft. Die Dauer der Speicherung betrug bei den Kontrollen 6, 9, 12 und 24 Stunden, die Dauer der Hypothermie jeweils 6, 9, 12 oder 20 Stunden; die wiedererwärmten Tiere überlebten nach unterschiedlicher Dauer der Hypothermie in Anlehnung an die Dauer der Speicherung der Kontrollen dieselben Zeiteinheiten.

Die Tiere, die unterkühlt wurden, wurden im Anschluß an die Injektion des Trypanblau und Messung der normalen Körpertemperatur in Äthernarkose durch Applikation von Eisstücken um den ganzen Körper auf 20° Rectaltemperatur abgekühlt. Kältegegenregulationen wie Muskelzittern wurden durch Äther ausgeschaltet. Der Abkühlungsprozeß war nach durchschnittlich einer halben Stunde beendet, das Eis wurde entfernt.

Die Temperatur von 20° wurde ziemlich konstant gehalten, wenn eine Regulation notwendig wurde, wurden die Tiere wieder mit Eis bedeckt. Die Temperatur wurde jede Viertelstunde mit Hilfe eines elektrischen Temperaturmeßgerätes kontrolliert. Bei 20° Rectaltemperatur wurde eine ausgesprochene Kältenarkose beobachtet, die für die Dauer der Versuche die Menge des verbrauchten Äthers stark einschränkte. Spontaner Atemstillstand trat

bei 20° nicht ein. Der Zeitpunkt, zu dem die Temperatur auf 20° abgefallen war, wurde als Ausgangspunkt einer möglichen Speicherung angesehen, und die Dauer der Unterkühlung von 6, 9, 12 und 20 Stunden auf ihn bezogen. Die Zeit, die zwischen Injektion und Abfall der Temperatur auf 20° verstrichen war, kann vernachlässigt werden, da Trypanblau eine Substanz ist, die zeitlich verzögert von den Zellen aufgenommen wird. Die unterkühlten Tiere wurden wie die Kontrollen durch Äther getötet und seziert. Die Leber wurde in 10%-igem Formalin fixiert.

24 Tiere wurden nach Hypothermie unterschiedlicher Dauer wiedererwärmt. Gegen Ende der Unterkühlung wurde bei den meisten eine Probeexcision aus der Leber entnommen. Danach wurden die Tiere mit Hilfe von Wärmfla-- schen erwärmt, die Temperatur wurde fortlaufend gemessen. Die Erwärmung auf normale Körpertemperatur war nach durchschnittlich einer halben Stunde beendet. Abgesehen von den 24 Tieren, bei denen die Erwärmung erfolgreich durchgeführt wurde, sollten 7 weitere Tiere erwärmt werden. Diese überlebten den Erwärmungsprozeß nicht, sie starben unter den Zeichen des posthypothermischen Todes. Sie wurden in die Reihe der nur unterkühlten Tiere eingeordnet. Sobald die normale Körpertemperatur erreicht war, wurde für jedes Tier die Überlebenszeit bestimmt.

Um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können, wurden für das funktionelle Verhalten der Sternzellen morphologische Kriterien (Farbstoffnachweis, Kern- und Zellform) berücksichtigt. Eine genaue Analyse war durch Auszählen (nach MASSHOFF 1948, LETTERER 1934) an kernechtrot- und HE - gefärbten Leberschnitten möglich. Bei 400-facher Vergrößerung wurden für jedes Tier 600 Sternzellen ausgezählt. Sie wurden aus unterschiedlichen Abschnitten der Leber ausgewählt. Da diese bei allen Tieren verschieden waren und sich innerhalb der Versuchsreihe eine relative Konkordanz der Werte ergab, war es berechtigt zu folgern, daß die Zellen in allen Abschnitten der Leber in gleicher Weise speicherten. Im einzelnen wurde bei der Auszählung so vorgegangen: es wurden die in einem Blickfeld des Präparates speichernden und nicht speichernden Zellen ausgezählt. In der Peripherie und im Zentrum des Leberläppchens wurden soviel Blickfelder eingestellt

und ausgezählt, bis die Gesamtzahl der gezählten Zellen für jeden Bereich 300 betrug. Der prozentuale Unterschied zwischen zentral und peripher gelegenen speichernden Zellen betrug nie mehr als 5%, so daß eine Zusammenfassung aller speichernden Zellen ohne Rücksicht auf die Lokalisation innerhalb des Acinus zulässig erschien. Die Zahl der Farbstoff enthaltenden Zellen wurde in % der Gesamtzahl der ausgezählten angegeben. Die Methode hat den Nachteil, keinen Aufschluß über das Ausmaß der Speicherung in der Zelle selbst zu geben. Es wird die Gesamtheit der speichernden Zellen erfaßt und eine quantitative Aussage auf das Ganze bezogen ermöglicht.

Befunde

Der Prozentsatz der speichernden Zellen aus einer Gesamtheit von 600 ausgezählten wird als Speicherungsindex definiert. Da neben der Speicherung in der Leber das Auftreten von Sternzellnekrosen bei der Einschaltung der Hypothermie in den Versuchen zu beobachten ist, wird analog zum Speicherungsindex ein Nekroseindex eingeführt (siehe Tabellen I bis VI).

Tabelle I: Speicherungindices nach unterschiedlicher Dauer der Speicherungs-Kontrollen

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Dauer der Speicherung (h)	Speicherungsindex (%)
K 9 m	400	4,0	6	38,0
K 17 m	315	3,1	6	42,7
K 21 w	120	1,2	6	19,0
K 22 w	125	1,2	6	38,5
K 10 m	350	3,5	9	54,7
K 18 m	210	2,1	9	56,5
K 19 m	210	2,1	9	55,4
K 12 m	435	4,3	12	49,0
K 25 w	245	2,4	12	45,5
K 24 w	204	2,0	12	47,0
K 13 m	350	3,5	24	39,8
K 15 w	270	2,7	24	42,0
K 23 w	140	1,4	24	37,6

Tabelle II Nekroseindices nach unterschiedlicher Dauer der Hypothermie

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Dauer der Hypothermie (h)	Nekroseindex (%)
H 1 w	130	1,3	6	-
H 3 w	100	1,0	6	-
H 12 w	210	2,1	6	-
K 20 m	165	1,6	6	-
H 27 w	165	1,6	6	25,5
H 9 w	135	1,3	6	32,5
H 28 w	165	1,6	9	31,0
H 7 w	120	1,2	9	5,0
H 2 w	160	1,6	9	21,0
H 4 w	115	1,1	9	25,5
H 10 w	130	1,3	9	33,5
H 16 w	180	1,8	9	17,0
H 46 m	200	2,0	12	57,0
H 42 w	330	3,3	12	33,7
H 8 w	165	1,6	12	37,5
H 14 w	180	1,8	12	34,5
H 50 m	260	2,6	12	35,7
H 15 w	190	1,9	12	51,5
H 24 w	200	2,0	12	33,5
H 39 w	275	2,7	12	43,0
H 11 w	205	2,0	12	52,5
H 44 m	240	2,4	20	36,0
H 35 w	170	1,7	20	35,5
H 32 w	110	1,1	20	41,0
H 43 m	350	3,5	20	33,0

Tabelle III bis VI Speicherungs- und Nekroseindices nach Hypothermie unterschiedlicher Dauer und Wiedererwärmung.

Tabelle III

Nach Hypothermie von 6 Stunden

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Zeit nach Hypothermie (h)	Speicherungsindex (%)	Nekroseindex (%)
H 21 w	250	2,5	6	45,8	-
H 19 w	240	2,4	9	56,4	-
H 20 w	210	2,1	12	48,5	-
H 5 w	170	1,7	24	45,0	2,5

Tabelle IV

Nach Hypothermie von 9 Stunden

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Zeit nach Hypothermie (h)	Speicherungsindex (%)	Nekroseindex (%)
H 17 w	230	2,3	6	26,0	10,0
H 18 w	230	2,3	9	42,2	5,0
H 26 w	225	2,2	9	37,8	10,5
H 25 w	225	2,2	9	37,5	9,5
H 51 w	270	2,7	9	30,0	18,5
H 54 m	200	2,0	9	20,9	32,0
H 22 m	150	1,5	12	34,0	13,6
H 53 w	260	2,6	12	16,0	45,0
H 52 w	230	2,3	12	28,5	10,9
H 6 w	140	1,4	24	49,4	10,0

Tabelle V Nach Hypothermie von 12 Stunden

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Zeit nach Hypothermie (h)	Speicherungsindex (%)	Nekroseindex (%)
H 49 w	180	1,8	9	20,4	50,5
H 41 w	275	2,7	9	16,0	31,5
H 23 w	230	2,3	9	23,5	22,5
H 13 w	220	2,2	12	43,5	13,0
H 47 w	250	2,5	12	43,2	7,4
H 48 w	260	2,6	12	40,0	28,2

Tabelle VI Nach Hypothermie von 20 Stunden

Tiere	Gewicht (g)	Dosis (cm^3)	Zeit nach Hypothermie (h)	Speicherungsindex (%)	Nekroseindex (%)
H 45 w	210	2,1	9	44,3	15,0
H 36 w	290	2,9	9	45,0	12,5
H 37 w	275	2,7	12	47,5	8,7
H 34 w	200	2,0	24	45,0	8,5

Für den unmittelbaren Vergleich der einzelnen Versuchsreihen wird der Mittelwert der Indices als Standardwert herangezogen. Diese Werte bilden die Grundlage für den Vergleich der Versuchsreihen, die bei unterschiedlichen Versuchsbedingungen jeweils durch gleiche Dauer der Speicherung gekennzeichnet sind.

Tabelle VII

Mittelwert für Speicherungs- und Nekroseindex für die einzelnen Versuchsreihen (Prozentzahlen)

Versuchsreihen		Versuchsdauer			
		6^h	9^h	12^h	24^h
Kontrollen	Speicherungsindex	34,6	55,4	47,2	39,8
	Nekroseindex	-	-	-	-
Hypothermie	Speicherungsindex	-	-	-	$\frac{20^h}{-}$
	Nekroseindex	10,8	22,2	42,1	36,4

Versuchsreihen		Zeit nach Hypothermie			
		6^h	9^h	12^h	24^h
Hypothermie 6^h und Wiedererwärmung	Speicherungsindex	45,8	56,4	48,5	45,0
	Nekroseindex	-	-	-	2,5
Hypothermie 9^h und Wiedererwärmung	Speicherungsindex	26,0	33,7	26,2	49,4
	Nekroseindex	10,0	15,1	24,2	10,0
Hypothermie 12^h und Wiedererwärmung	Speicherungsindex		20,0	42,3	
	Nekroseindex		34,9	19,4	
Hypothermie 20^h und Wiedererwärmung	Speicherungsindex		44,3	47,5	45,0
	Nekroseindex		13,8	8,7	8,5

Speicherungen unter Normalbedingungen

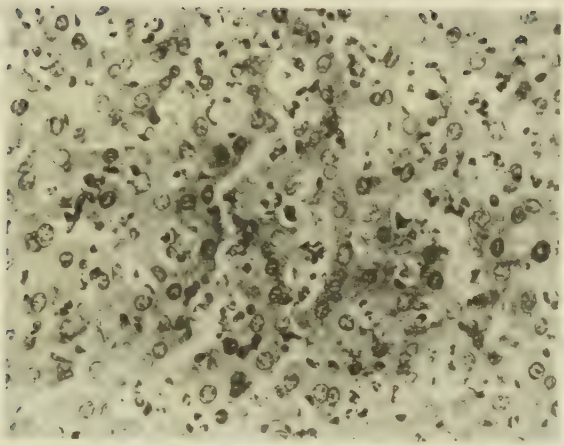
Die Auswertung der Auszählung ergibt für die 13 Kontrolltiere folgende zeitliche Abhängigkeit der Speicherung: die Zahl der speichernden Zellen nimmt zu bis zu 9 Stunden; die Speicherung erfaßt nach 6 Stunden 34,6 % der Zellen, nach 9 Stunden 55,4 % und erreicht zu diesem Zeitpunkt ihr Maximum, nach 12 Stunden ist ein Abfall auf 47,2% zu verzeichnen, nach 24 Stunden speichern nur noch 39,8 % (siehe Tabelle VII).

Die speichernden Zellen sind zytoplasmaarm, polymorph und unscharf konturiert, bei den Kernen überwiegen die schmalen, spindeligen Formen. Manche Zellen mit großem, hellem Kern wölben sich ins Kapillarlumen vor, sie scheinen sich von der Kapillarwand abzulösen. Mit Ansteigen der Speicherungsdauer tritt bei einigen Tieren eine Sternzellverfettung auf. Die Verteilung der Farbstoffgranula innerhalb der Zelle ist charakteristisch: bei Beginn der Speicherung konzentrieren sich feine dunkle Granula um die Kernpole, nach 9 und 12 Stunden wird die Körnelung dichter und gröber, es erfolgt eine Orientierung der Farbstoffgranula nach der Peripherie.

Speicherung und Nekrosen in Hypothermie

Bei den nur unterkühlten 25 Tieren lassen sich unabhängig von der Dauer der Hypothermie in keinem Fall intrazellulär Farbstoffgranula nachweisen, dagegen stellt sich während der Hypothermie eine in die Nekrose einmündende Schädigung der Sternzellen ein, die nach 6 Stunden 2 Tiere, nach 9 Stunden 5 von 6 Tieren, bei längerer Dauer alle Tiere betrifft. Das Ausmaß ist von Tier zu Tier Schwankungen unterworfen, doch lassen die Standardwerte von 10,8%, 22,2%, 42,1%, 36,4% für die Dauer der Hypothermie von 6, 9, 12 und 20 Stunden eine deutliche zeitliche Abhängigkeit erkennen. (Siehe Tabelle VII).

Die offensichtlich irreversible Schädigung der Sternzellen besteht in hyalintropfiger Entmischung des Cytoplasma, in einer Zellquellung, blasiger Kernumwandlung und in allmählichem Kernuntergang bis zum Nachweis kernloser



Nekrosen nach 12 Stunden Hypothermie

Zellschatten. Die endotheliale Auskleidung der Sinusoide wird dadurch unterbrochen, stellenweise sogar aufgehoben, die Zelltrümmer liegen meist frei im Lumen. In der begründeten Annahme irreversibler Zellschäden werden die Zellen mit den genannten Veränderungen für den Nekroseindex ausgewertet.

Speicherung und Nekrosen nach Hypothermie unterschiedlicher Dauer und Wiedererwärmung

Nach einer Hypothermie von 6 Stunden und Wiedererwärmung hatten 4 Tiere einen Speicherungsindex, der über den Normalwerten lag bei einer Dauer der Speicherung von 6, 9, 12 und 24 Stunden. Nekrosen traten nur in einem Fall auf.

10 Tiere, die 9 Stunden unterkühlt waren und nach Wiedererwärmung unterschiedlich lange überlebten, speicherten quantitativ weniger: 26,0%, 33,7%, 26,2% und 49,4% bei einer Dauer der Speicherung von 6, 9, 12 und 24 Stunden. Der Anstieg scheint zeitlich verzögert einzusetzen, ein Tier, das 24 Stunden

überlebte, hatte den höchsten Speicherungsindex. Die Nekrosen sind im Vergleich zu den nur unterkühlten Tieren mit 10%, 15,1%, 24,2% und 10% geringer geworden.

Nach 12 Stunden Hypothermie ist bei 6 Tieren, von denen je drei 9 und 12 Stunden in Normothermie überlebten, ein Anstieg der Speicherung von 20% auf 42,3% um etwa das Doppelte auf fast normale Werte zu verzeichnen, die nekrotischen Zellen sind zahlreicher als nach 6 und 9 Stunden Hypothermie und Wiedererwärmung, aber gegenüber nur unterkühlten Tieren vermindert.

Einer Hypothermie von 20 Stunden Dauer folgt eine fast normale Speicherung in den gegebenen Zeiteinheiten von 44,3%, 47,3%, 45,0%. Die Nekrosen nehmen mit 13,8%, 8,7%, 8,5% entsprechend ab. Sie sind im Vergleich zu nur hypothermierten Tieren stark vermindert (siehe Tabelle VII).

Da in Hypothermie keine Speicherung erfolgt, muß die beschriebene zelluläre Farbstoffaufnahme in der Zeit nach Hypothermie vor sich gegangen sein. Die Zeitspannen nach Hypothermie sind jenen der Kontrollen angeglichen. Die ermittelten Speicherungsindices sind in direkten Vergleich zu den Kontrollwerten gesetzt, die Nekroseindices werden zu denjenigen der nur unterkühlten Tiere in Beziehung gesetzt.

Statistik

Wegen der Kombination verschiedener Zeiten der Unterkühlung mit verschiedenen Zeiten nach Wiedererwärmung zersplittert sich das Beobachtungsmaterial, so daß für die einzelnen Kombinationen die Zahl der beobachteten Tiere zu klein ist, um signifikante Werte liefern zu können. Deswegen wurden die Versuche mit der gleichen Unterkühlungsdauer zusammengefaßt. Die unmittelbare Durchschnittsberechnung für eine derartige Serie ist jedoch für Vergleichszwecke nicht geeignet, weil diese Werte auch von der Überlebensdauer, d.h. von der für die Speicherung verfügbaren Zeit abhängen, während die zahlenmäßige Zusammensetzung der einzelnen Serien nach Dauer der Speicherung verschieden ist. Deswegen mußte eine Standardisierung vorgenommen werden, im vorliegenden Falle kam nur die Methode der erwartungsmäßigen Ereignisse in Betracht. Als Standardhäufigkeiten des Speicherungsindex wurden die bei den Kontrolltieren beobachteten verwendet. So erhält

man für jede Unterkühlungsdauer einen erwartungsmäßigen Wert des durchschnittlichen Speicherungsindex, und diesem wird der beobachtete gegenübergestellt.

Tabelle VIII Erwartungs- und Beobachtungswerte für Speicherung nach Hypothermie unterschiedlicher Dauer und Wiedererwärmung bezogen auf die Dauer der Hypothermie (Prozentzahlen)

	Kontrollen	Hypothermie unterschiedlicher Dauer und Wiedererwärmung			
		6^h	9^h	12^h	20^h
Erwartungswert	(44,2)	44,2	49,3	51,3	49,4
Beobachtungswert		48,9	32,2	31,2	45,6

Entsprechendes gilt für die Anzahl der Zellnekrosen. Als Standardhäufigkeiten kamen diesmal nicht diejenigen bei den Kontrolltieren in Betracht, da diese überhaupt keine aufwiesen, sondern die bei den unterkühlten und nach der Unterkühlung getöteten Tiere. Dementsprechend waren die Standardwerte nach der Dauer der Unterkühlung zu bestimmen. Die einzelnen Beobachtungsreihen der wiedererwärmten Tiere sind auf je eine gemeinsame Lebensdauer abgestimmt.

Die übliche Form der Darstellung ist dann die des Verhältnisses V zwischen dem beobachteten und dem erwartungsmäßigen Durchschnittswert.

Tabelle IX — Erwartungs- und Beobachtungswerte nach Hypothermie von 6, 9, 12 und 20 Stunden und Wiedererwärmung bezogen auf die Dauer der Überlebenszeit (Prozentzahlen)

	Hypothermierte Tiere	Überlebenszeit nach Hypothermie unterschiedlicher Dauer			
		6^h	9^h	12^h	24^h
Erwartungswert	(27,9)	16,5	29,2	30,0	23,1
Beobachtungswert		5,0	18,9	17,3	7,0

Sodann war V zu berechnen und die Signifikanz dieser Werte, d.h. diejenige des Vorzeichens der Abweichung von 100%, zu prüfen. Die für die mittlere Abweichung s_V dieses Verhältnisses geltende Formel (ebenfalls in %) lautet, wenn E die Zahl der beobachteten Ereignisse und S die nach der Standardhäufigkeit zu erwartende bedeutet

$$s_V = 100 \frac{\sqrt{E}}{S}$$

E und S sind hierbei die absoluten Zahlen der speichernden Zellen.

Indessen beruht die genannte mittels der Wahrscheinlichkeitsrechnung gewonnene Formel auf der Voraussetzung, daß alle beobachteten Zellen unabhängig voneinander reagieren. Aber dies ist nur beim Vergleich der Zellen verschiedener Tiere der Fall. Es besteht keine Unabhängigkeit im Verhalten der einzelnen Zellen des gleichen Tieres, weil auf alle ein gemeinsamer Faktor wirkt, der in nicht genau definierbarer Weise durch die individuellen Eigenschaften und augenblicklichen Verhältnisse für jedes Tier gegeben ist. Zweifellos ist also bei jedem Tier die Zahl der Zellen, die unabhängig voneinander reagieren, kleiner; um wieviel ist nicht durch mathematische Ableitung feststellbar. Es muß betont werden, daß die mittlere Abweichung s_V auf jeden Fall größer sein muß als die berechnete, die Signifikanz also kleiner. Eine sich nach vorstehender Formel ergebende Signifikanz kann daher nur

dann als wirklich vorhanden angesehen werden, wenn der Quotient $\frac{V - 100}{s_V}$ einen unverhältnismäßig hohen Wert aufweist, der weit über der normalen Signifikanzgrenze von etwa 2 - 3 liegt.

Tabelle X Statistische Auswertung zu Tabelle VIII (Prozentzahlen)

	6^h	9^h	12^h	20^h
E (absolute Zahlen)	2935	1932	1132	1094
S (absolute Zahlen)	2650	2958	1846	1185
V	100	65,3	61,0	92,3
V - 100		-34,7	-39,0	-7,7
s_V		1,5	1,8	2,8

Tabelle XI Statistische Auswertung zu Tabelle IX (Prozentzahlen)

	6^h	9^h	12^h	24^h
E (absolute Zahlen)	60	1250	830	126
S (absolute Zahlen)	198	1927	1440	416
V	30,3	64,7	57,7	30,3
V - 100	-69,7	-35,3	-42,3	-69,7
s_V	3,7	1,3	2,0	2,7

Das Ergebnis der statistischen Auswertung läßt sich folgendermaßen zusammenfassen.

In Hypothermie findet keine Speicherung statt, dies ist ebenso wie das Auftreten von Nekrosen statistisch signifikant. Nach einer Hypothermie von 9 und 12 Stunden ist die Depression der Speicherung nach Wiedererwärmung für die Gesamtheit der Zellen ebenso als statistisch signifikant anzusehen. Nach einer Hypothermie von 6, 9, 12 und 20 Stunden Dauer tritt eine statistisch gesicherte Abnahme der Sternzellnekrosen ein, wenn die Tiere 6, 9, 12 und 24 Stunden in Normothermie überleben.

BESPRECHUNG

Die Speicherung in Abhängigkeit von der Zeit unter Normalbedingungen ist durch eine Verlaufskurve charakterisiert, die nach einem schnellen initialen Anstieg bis zu einer Dauer der Speicherung von 9 Stunden langsam wieder abfällt. Die Erklärung für die Abnahme der Zahl der speichernden Zellen ist durch die von POPPER und ASCHOFF beschriebene Fähigkeit der Sternzellen zur Abwanderung gegeben. Nach einer Phase der Hyperaktivität können die Zellen sich von der Kapillarwand ablösen und mit dem strömenden Blut fortschwimmen. Beim Vergleich der Speicherungsindices der einzelnen Tiere einer Versuchsreihe fällt auf, daß die ermittelten Werte innerhalb eines bestimmten Bereiches stets um einige Prozent voneinander abweichen. Dieses unterschiedliche funktionelle Gesamtverhalten der Zellen verschiedener Tiere beruht auf dem jeweiligen Zustand von Sättigung oder Stimulierung der Phagocyten, der durch vorausgegangene nicht weiter erfaßbare Reize bedingt ist (DOBSON, NEUKOMM, BENACERAFF, 1955). Aus der Auswertung geht ferner hervor, daß mit der Injektion einer wirksamen Einzeldosis nicht alle Zellen zur Speicherung veranlaßt werden. Die einzelnen Zellen befinden sich also auch in unterschiedlichen Funktionsstadien.

Die Verfettung der Sternzellen, die mit Zunahme der Dauer der Speicherung in einigen Fällen nachgewiesen wurde, könnte mit einer verstärkten Fettresorption im Zuge der Farbstoffspeicherung oder mit dem Freiwerden sonst unsichtbarer Stoffwechselprodukte in Verbindung gebracht werden. Eine Narkosefolge muß ausgeschlossen werden, da bei Tieren, die nicht speicherten, aber im Laufe der Versuche Äther erhielten, keine Sternzellverfettung wahrzunehmen war.

Der Beobachtung, daß bei einer Hypothermie von 20° in vivo keine Speicherung stattfindet, wurden die in vitro Untersuchungen von MADSEN (1919) und GORDON (1960) gegenübergestellt. Diese Autoren stellten fest, daß das Aufnahmevermögen von Leukocyten für Bakterien und Farbstoffe mit der Reduktion der Umgebungstemperatur abnimmt, in vitro erlischt die Phago-

cytose bzw. Speicherung erst bei einer Umgebungstemperatur von 0^{o}. Die Speicherung in vivo hingegen ist ein komplexer Vorgang, auf den eine Reduktion der Temperatur in Verbindung mit den Umstellungen des Gesamtorganismus in Hypothermie und mögliche andere Faktoren eine nachhaltigere Wirkung ausüben.

Verschiedene Faktoren können während des Experimentes den Mechanismus der Stoffaufnahme durch die Sternzellen beeinflußt haben. Wodurch das auffällige Sistieren der Speicherung der Sternzellen während der Hypothermie bedingt sein kann, soll kurz diskutiert werden.

Es ist bekannt, daß eine Äthernarkose das funktionelle Verhalten der speichernden Zellen beeinflußt (LETTERER, 1934). Aus diesem Grunde wurde die Verwendung von Äther auf ein Minimum beschränkt. Parallelversuche an Ratten, die in sechsstündiger Äthernarkose ein Vielfaches der in den Versuchen sonst verbrauchten Menge von Äther erhielten, haben ergeben, daß der Speicherungsindex um 30% gegenüber dem Kontrollwert abfällt. Bei der hohen Ätherdosierung, die zur Manifestation einer geringeren Speicherung notwendig ist, kann die nachteilige Narkosewirkung auf die Speicherung vernachlässigt werden.

Der Leberdurchströmung wird ein relativ großer Einfluß auf die Speicherungsrate der Sternzellen zugeschrieben. Das Durchströmungsvolumen und die Strömungsgeschwindigkeit sind nach DRIPPS (1956) in Hypothermie vermindert, dadurch wird das Farbstoffangebot an die Zellen herabgesetzt. Kompensatorisch könnte aber eine Verlängerung der Kontaktzeit zwischen Zellen und Blut sich im Sinne einer möglichen Speicherungserhöhung auswirken und auf diese Weise die Bedeutung der verringerten Durchströmung herabsetzen, wenn nicht aufheben.

Für die Speicherung wichtige Faktoren wie Homogenität, elektrische Ladung und Partikelgröße der zugeführten speicherbaren Substanz sind in den Versuchen deshalb zu vernachlässigen, weil alle Tiere dieselbe Farbstofflösung erhielten.

Wesentlicher als diese physico-chemischen Kriterien der Substanz erscheinen ihre Konzentrationsänderungen während der Versuchsdauer. Bei den langdau-

ernden Versuchen konnte darauf kein Einfluß genommen werden. Durch Diffusion in die Gewebe und Eliminierung durch die Nieren wird der Gehalt des gelösten Farbstoffes im Blut gesenkt und ist nach Wiedererwärmung geringer als zu Beginn der Versuche. Mit dem Trypanblau wurde eine Substanz verwendet, die nach BENNHOLD (1932) in adsorptiver Bindung an das Serumalbumin gekoppelt wird. Dieser eiweißgebundene Farbstoffanteil wird bei der Speicherung aufgenommen (JANCSO, 1955) und bleibt längere Zeit konstant im Blut (LETTERER, 1934). Diese Tatsache in Verbindung mit den Ergebnissen der Versuche, daß z.B. nach 20 Stunden Hypothermie und 24 Stunden Überlebenszeit die Speicherung durch einen normalen Index charakterisiert ist, rechtfertigen es dem Einfluß von Konzentrationsänderungen,keine besondere Bedeutung zuzuschreiben. Eine Beeinflussung durch Milieuänderungen, z.B. Ausbildung einer Azidose in Hypothermie (DETERLING, 1955; VEGHELYI, 1960) ist offenbar abzulehnen.

Das im einzelnen nicht weiter analysierbare Zusammenwirken aller dieser Faktoren könnte sich in einer Depression der Speicherung auswirken. Für das vollständige Sistieren der Speicherung in Hypothermie muß indessen ein anderer Faktor von ursächlicher Bedeutung sein, der in einer direkten Beeinflussung durch die Hypothermie zu suchen ist.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Beeinflussung sich über den in Hypothermie gesenkten O_2-Verbrauch der Zellen, das verminderte Energieangebot und die Reduktion aller Stoffwechselvorgänge auswirkt, was von ADOLPH (1950), BIGELOW (1950) und JUVENELLE (1954) beschrieben wurde. Auffallend ist allerdings die Tatsache, daß die Speicherung vollständig zum Erliegen kommt, während nach den Ergebnissen anderer Autoren andere zelluläre Leistungen weiterbestehen in allerdings vermindertem Ausmaß. KJELLGREN (1956) stellte bei lokaler Unterkühlung der Leber auf 20° fest, daß die Gallesekretion der Leberzellen, obwohl auf 1/10 herabgesetzt, weitergeht ebenso wie die Glykogenolyse, die zu einer morphologisch in Form von vakuolisierten Leberzellen faßbaren Entleerung der Glykogendepots führt. Eine verminderte Serumeiweißkonzentration wertete er als Ausdruck des reduzierten Proteinstoffwechsels in Hypothermie. FISHER (1956) beobachtete ebenfalls eine verminderte

Gallesekretion in allgemeiner Unterkühlung bei Hunden. KAUFMANN (1958) und SAKAGAMI (1957) sahen eine Reduktion der Aktivität der Leberfermente. SUK K. HONG (1957), ANDJUS (1952) und VEGHELYI (1960) berichteten über eine Einschränkung der Funktion der Tubuluszellen in der Niere. Nach KOPELOFF (1942) ist die Hämolysinbildung in Hypothermie erniedrigt. Man könnte daran denken, daß innerhalb des Spektrums der verschiedenen Zellfunktionen eine gewisse Hierarchie in dem Sinne besteht, daß manche vor allem accessorische Funktionen zugunsten von lebensnotwendigen aufgegeben werden, wenn sich die Vitalität einer Zelle an einer unteren Grenze bewegt.

JANCSO (1955) perfundierte isolierte Rattenlebermit eisgekühlter Flüssigkei und beobachtete ebenfalls ein Sistieren der Stoffaufnahme. Dieses Verhalten wird mit einer Art von Kältestarre des Cytoplasma zu erklären versucht. Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch für die in vivo in Hypothermie ablaufenden Erscheinungen in Betracht gezogen werden.

Eine weitere Möglichkeit bestünde in einer unmittelbaren hypothermischen Schädigung. Dafür spricht der Nachweis von in ihrer Ausprägung ungewöhnlich Störungen der Sternzellen, die auch von SCHLICHT (1964) beobachtet wurden. Da die Leberzellen abgesehen von einer geringen peripher betonten Verfettung keine morphologischen Besonderheiten aufweisen, verdient das Verhalten der Sternzellen besondere Beachtung, weil die offenbar leicht zu realisierende Schadenssetzung die Eigenständigkeit der Endothelien der Lebersinusoide unterstreicht. In der Literatur sind die Auffassungen geteilt über die Schutzwirkung der Hypothermie einerseits und eine spezifische Schädigung der Zellen mit Strukturänderungen andererseits. Für eine Schutzwirkung sprechen die in Hypothermie erhöhte Toleranz der Gewebe gegenüber ischämischen Schäden (OWENS 1955, COOLEY 1956, MOYER 1957, BERNHARD 1955) und die herabgesetzte Empfindlichkeit von Ratten gegenüber Ganzkörperbestrahlung in Hypothermie (ALLEN 1955). Die histologischen Untersuchungen von HALL (1960), FISHER (1957) und SATO (1958) zeigen, daß eine Hypothermie keine ausgeprägten morphologischen Veränderungen der Zellen bedingt. In klarem Widerspruch hierzu stehen die Mitteilungen verschiedener Autoren (WENZ

1959, KNOCKER 1955, SARAJAS 1954, ANGELOPOULOS 1959, BETLERI 1960) über Auftreten von Blutungen, fettiger und vakuoliger Umwandlung der Leberzellen und Herzmuskelfasern, Nekrobiosen und Nekrosen im Herzen, Knochenmark und in der Leber in Hypothermie. Die hier dargelegten Untersuchungen weisen auf einen negativen Effekt der Hypothermie auf die Kupffer'schen Sternzellen hin.

Nach Wiedererwärmung werden die nekrotischen Zellen abgebaut und vom strömenden Blut fortgetragen. Die noch nachweisbaren zugrunde gegangenen Zellen stammen sicher aus der hypothermen Phase. Mit der Normothermie setzt die Speicherung wieder ein. Sie ist in ihrer Intensität bis zu 24 Stunden nach Hypothermie gegenüber den Kontrollen vermindert. Zu diesem Zeitpunkt liegen die Speicherungsindices im Normbereich. Daraus ist zu schließen, daß eine Normalisierung der Speicherung sich nach 24 Stunden anbahnt. Die zellschädigende Wirkung der Hypothermie setzt sich nicht über die Dauer der Hypothermie hinaus fort, die Schädigung ist reversibel und wird nach Wiedererwärmung offensichtlich schnell überwunden.

Einige interessante Aussagen über die Stellung der Sternzellen im Rahmen des RES ergeben sich auf Grund der Untersuchungen. Offensichtlich sind die Endothelien der Lebersinusoide durch die Hypothermie leicht irreversibel zu schädigen. Damit fallen die ihnen eigentümlichen Funktionen fort. Nach Beseitigung der Noxe erholt sich das endotheliale System strukturell und funktionell sehr schnell. Die Ursache hierfür kann nur in der großen Regenerationsfähigkeit der Endothelzellen zu suchen sein.

Diese aus den Versuchen erwiesene Eigenschaft ist eng mit der Frage nach der Möglichkeit der Blockade des RES verbunden. In der Literatur wurde immer wieder die Behauptung aufgestellt, daß eine Blockade des RES erreicht werden kann. Unter Blockade wird der Lähmungszustand der Zellen des RES verstanden, der sich an eine Phase forcierter Speicherung anschließen soll. Dabei sind zwei Dinge zu unterscheiden, die Blockierung der Einzelzelle und des Gesamtsystems. Es ist erwiesen (LETTERER, 1934), daß eine einzelne Zelle durch eine hochgetriebene Speicherung gelähmt werden kann und andere Funktionen wie die Bildung von Antikörpern herabgesetzt

werden. Aus experimentellen Untersuchungen von MASSHOFF (1947) ist bekannt, daß bei einem stärkeren Angebot manche speicherungsfähigen Zellen erheblich, andere dagegen nur wenig oder überhaupt nicht stapeln. Dies weist offensichtlich auf den Funktionsthythmus der Zellen hin, der seinerseits eng mit ihrem Lebenscyklus verbunden sein dürfte.

Unter diesem Aspekt ist auch die umstrittene Blockade des Gesamtsystems zu sehen. LETTERER lehnte 1933 die Blockade des RES durch maximale Speicherung ab, da auch nach seinen Untersuchungen nie alle Zellen gleichzeitig und gleichmäßig speichern und die Regenerationsfähigkeit des RES so groß ist, daß kontinuierlich farbstofftragende Zellen durch neue ersetzt werden. Zur Ausschaltung der Zellen des RES schlug er die Verwendung von elektrokolloidalem Kupfer vor. Damit ist die Aufhebung der Funktion morphologisch nachzuweisen und der Mechanismus einer kurzfristigen Blockade im weiteren Sinne zu verfolgen. Eine längere Blockade des Gesamtsystems ist jedoch durch die auch von ihm beobachtete hohe Regenerationsfähigkeit der Zellen des RES und durch den unterschiedlichen Angriffspunkt des Cu an den Komponenten des RES ebensowenig wie durch maximale Speicherung möglich. Untersuchungen über die Speicherung in Hypothermie und nach Wiedererwärmung führten zu einem im Prinzip gleichen Ergebnis.

Es gelingt,durch Senkung der Körpertemperatur für die Dauer der Hypothermie die Funktion der Zellen aufzuheben, gleichzeitig werden zahlreiche untergehende und untergegangene Zellen sichtbar. Wenn nach der Wiedererwärmung die Speicherung relativ schnell wieder einsetzt, muß bei der großen Zahl von vorausgegangenen Nekrosen der Farbstoff wenigstens zum Teil von zwischenzeitlich proliferierten Endothelien gespeichert worden sein, zumal auch regeneratorische Vorgänge am Endothel nachzuweisen sind. Bereits nach 24 Stunden (bezogen auf die Gesamtversuchsdauer) nähern sich die Speicherungsindices den Werten bei den Kontrollen. Daraus ist auf einen verhältnismäßig kurzen Lebenscyklus der Sternzellen zu schließen. Es ist anzunehmen, daß die Bestandteile des RES in der Leber sich in einem ständig wechselnden Zustand von Untergang und Proliferation befinden. Dieses Gleichgewicht kann unter dem Einfluß der Hypothermie eine Verschiebung dadurch

erfahren, daß die physiologisch gealterten und abgestorbenen Zellen wegen der verminderten Durchströmung und der Reduktion der allgemeinen Stoffwechselvorgänge liegengeblieben und nicht abtransportiert worden sind. Wegen der besonderen Degenerationsformen ist eine hypothermische Schädigung sicher in Betracht zu ziehen.

Diese Untersuchungen können als weiterer Beweis für die von LETTERER schon 1933 aufgestellte Behauptung gewertet werden, daß die Zellen des RES wegen des kurzen Lebenscyklus und der damit zusammenhängenden großen Regenerationsfähigkeit nicht dauerhaft blockierbar sind.

Insgesamt ergibt sich aus den Versuchen, daß das Verhalten der zellulären Abwehr, wie es am Beispiel der Speicherung durch die Kupffer'schen Sternzellen der Rattenleber gezeigt werden konnte, in Hypothermie keineswegs indifferent ist. Die Irritierbarkeit der Endothelzellen und Aufhebung bestimmter Funktionen können bei Berücksichtigung ihrer Rolle bei der Infektionsabwehr für die klinischerseits häufiger zu beobachtende Bakteriämie und für die erhöhte infektionsbedingte Mortalität von entscheidender Bedeutung sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Speicherungsvorgänge in den Endothelzellen der Rattenleber in Hypothermie werden untersucht. Als Indikator wird die Speicherung von Trypanblau verwendet. Die Speicherung unter normalen Bedingungen nach 6, 9, 12 und 24 Stunden dient als Vergleichsmaßstab für die Speicherung in Hypothermie von 6, 9, 12 und 24 Stunden sowie für die Speicherung nach anschließender verschieden langer Normothermie.

Während der Hypothermie sistiert die Speicherung, es treten ferner Sternzellnekrosen auf. Nach Wiedererwärmung setzt die Speicherung wieder ein, ist aber bis etwa 24 Stunden gegenüber den Kontrollen vermindert, die Nekrosen nehmen ab. Für diese Beobachtungen konnte statistische Signifikanz festgestellt werden. Die Beziehungen zwischen Hypothermie und Infektionsgefährdung werden diskutiert.

Einige allgemeine Betrachtungen über die Stellung der Sternzellen im Rahmen des RES werden auf Grund ihres morphologischen und funktionellen Verhaltens während der Hypothermie angestellt.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Adolph, E.F.: Oxygen consumption of hypothermic rats and acclimatisation to cold. Amer. J. Physiol. 161:359, 1950

2) Allen, F.M.: Biological modification of effects of Roentgen rays. I. Reduced temperature. Amer. J. Roentgenol. 73:70, 1955

3) Andjus, R. et F. Morel: L'excrétion hydro-minérale au cours de l'hypothermie etudiée chez le rat blanc à l'aide du radio-sodium^{24}. C.R. Soc. Biol. 146:1477, 1952

4) Angelopoulos, B. K. Tountas, F. Liaskos und P. Calaconas: The effect of hypothermia on blood elements and bone marrow in dogs. Med. exp. 187:194, 1959

) Aschoff, L.: Das reticuloendotheliale System. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 26:1, 1924

6) Balch, H., H.E. Noyes and C.W. Hughes: The influence of hypothermia on experimental peritonitis. Surgery 38:1036, 1955

7) Beeson, P.B., E.S. Brannon and J.V. Warren: Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis. J. exp. Med. 81:9, 1945

8) Benacerraf, B., G. Biozzi, B.N. Halpern and C. Stiffel: Physiology of phagocytosis of particles by the RES. Physiopathology of the RES. Blackwell Scientific Publications Oxford, 1957

9) Bennhold, H.: Über die Vehikelfunktion der Serumeiweißkörper. Ergebn. inn. Med. 42:273, 1932

0) Bernhard, W.F., J.D. McMurrey and G.W. Curtis: Feasibility of partial hepatic resection under hypothermia. New Engl. J. Med. 253:161, 1955

1) Betleri, J. und D. Tanko: Histologische Untersuchungen in Hibernation. Chirurg 31:268, 1960

12) Bigelow, W.G. W.K.Lindsay, R.C.Harrison, R.A.Gordon and W.F. Greenwood: Oxygen transport and utilisation in dogs at low body temperatures. Amer.J.Physiol. 160:125, 1950

13) Biozzi,G., B.N.Halpern, B.Benacerraf and C.Stiffel: Phagocytic activity of the RES in experimental infections. Physiopathology of the RES. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1957

14) Böhme, D.: Mechanismen der unspezifischen Infektresistenz. Klin.Wschr. 1958 II, 837

15) Cockett, A.T. and W.E. Goodwin: Bacteremic shock: Hypothermia as a therapeutic adjunct. Surg. Forum 10:883, 1959

16) Cooley, D.A. and M. de Bakey: Hypothermia in the surgical treatment of aortic aneurysms. Bull.Soc.int.Chir.XV, Nr.3, S. 206,1956

17) Delaunay, A. et J. Lebrun: Inhibition de la diapédèse leucocytaire et lésions viseérales observées chez des animaux soumis a une hypothermie expérimentale. Ann.Inst.Pasteur 86:520, 1954

18) Deterling, R., E. Nelson, S. Bhonslay and W. Hovland: Study of basic physiologic changes associated with hypothermia. A.M.A.Arch.Surg.70:87, 1955

19) Doan, C.: The reticuloendothelial cells in health and disease. Physiopathology of the RES. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957

20) Dobson, E.: Factors controlling phagocytosis. Physiopathology of the RES. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957

21) Domagk, G.: Untersuchungen über die Bedeutung des RES für die Vernichtung von Infektionserregern und für die Entstehung des Amyloids. Virch.Arch. 253:594, 1924

22) Dripps, R.: The physiology of hypothermia. - National Research Council, Publ.No.451, 1956

23) Eiseman, B., W.G. Malette, R.S. Wotkyns, W.R. Summers and J.L. Tong: Prolonged hypothermia in experimental pneumococcal peritonitis. J. clin. Invest. 35:940, 1956

24) Fedor, E.J., E.R. Fisher, S.H. Lee, W.K. Weitzel and B. Fisher: Effect of hypothermia upon induced bacteremia. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 93:510, 1956

25) Fedor, E.J., B. Fisher and E.R. Fisher: Observations concerning bacterial defense mechanisms during hypothermia. Surg. 43:807, 1958

26) Fisher, E.R., E.J. Fedor and B. Fisher: Pathological and histochemical observations in experimental hypothermia. Arch. Surg. 75:817, 1957

27) Fisher, B., E.J. Fedor, S.H. Lee, W.K. Weitzel, R. Selker and C. Russ: Some physiological effects of short- and long-term hypothermia on the liver. Surgery 40:862, 1956

28) Frank, E.D., D. Davidoff, E. Friedmann and J. Fine: Host resistance to bacteria in hemorrhagic shock. Effect of hypothermia on clearance of i.v. injected bacteria. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 91:188, 1956

29) Gordon, G.B. and D.W. King: Phagocytosis. Amer. J. Path. 37:279, 1960

30) Gowen, G.F. and G.J. Friou: The influence of hypothermia on experimental bacteremia in dogs. Surgery 50:919, 1961

31) Hall, P., G.B. Björkman, B. Johansson, L. Juhlin and G. Tibblin: The influence of hypothermia on the microscopical picture of different organs in rabbits. Acta path. microbiol. 49:151, 1960

32) Halpern, B.N., P. Dick, G. Biozzi et G. Mené: Influence du refroidissement sur L'activité granulopexique du système réticulo-endothélial. C.R. Soc. Biol. 145:503, 1951

33) Helmsworth, J.A. W.J. Stiles and W. Elstun: Leucopenic and thrombocytopenic effect of hypothermia in dogs. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 90:474, 1955

34) S.K. Hong: Renal function during hypothermia and hibernation. Amer. J. Physiol. 188:137, 1955

35) Jancso, N.: Speicherung.
Akademiai Kiado, Budapest, 1955

36) Jones, J.H. and P.J. Campbell: The effect of artificial reduction of deep body temperature (hypothermia) on the course of an acute infection.
J. Path. Bact. 84:428, 1962

37) Juvenelle, A. und W. Schiessle: Über die künstliche Unterkühlung.
Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 1954, 124

38) Kaufmann, N., T.L. Gavan and R.W. Hill: The effects of prolonged hypothermia on the rat.
Arch. Path. 66:96, 1958

39) G.D. Kerby and S.P. Martin: The splanchnic removal of bacteria from the blood stream of leukopenic rabbits.
J. exp. Med. 93:189, 1951

40) Kjellgren, K.: The reaction of the liver to intra-abdominal cooling.
Bull. Soc. int. Chir. XV, 216, 1956

41) Knocker, P. Effects of experimental hypothermia on vital organs.
Lancet, II, 837, 1955

42) Kopeloff, L. and A.H. Stanton: The effect of body-temperature upon hemolysin-production in the rat.
J. Immunol. 44:247, 1942

43) Letterer, E.: Über die Wirkung von elektrokolloidalem Kupfer auf das RES. I.
Klin. Wschr. 1933, 12. Jahrgang, I., 597

44) Letterer, E.: Histologische und experimentelle Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Funktionsprüfungen des RES. I.
Z. ges. exp. Med. 93:89, 1934

45) Letterer, E.: Histologische und experimentelle Untersuchungen über die Brauchbarkeit der Funktionsprüfungen des RES. II.
Z. ges. exp. Med. 93:103, 1934

46) Madsen, Th. and O. Wulff: Influence de la température sur la phagocytose.
Ann. Inst. Pasteur 33:437, 1919

47) Maßhoff, W.: Über den Abbau artfremden, artgleichen und körpereigenen Blutes. - Ziegler, Beitr. path. Anat. allg. Path. 109:179, 1947

48) Maßhoff, W., W. Heinzel, G.D.v. Rom und M. Siess: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Urethan auf Phagocytose, Speicherung und Entzündung. Klin. Wschr. Jahrgang 26, 397, 1948

49) Maßhoff, W.: Allgemeine und spezielle Pathologie der Vita reducta. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 69. Kongreß, 1963, S. 12

50) Metschnikoff, E.: L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, 1901

51) Moyer, J.H., Ch. Heider, G. Morris and C. Handley: Hypothermia: III. The effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia. Ann. Surg. 146: 152, 1957

52) Muschenheim, C., D.R. Duerachner, J.D. Hardy and A.M. Stoll: Hypothermia in experimental infections. J. infect. Dis. 72:187, 1943

53) Neuhaus, G.: Pathophysiologie und Klinik von Erkrankungen bei Patienten unter den Bedingungen der Vita reducta. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69, 16, 1963

54) Neukomm, S., P. Lerch and O. Jallut: Physiochemical factors governing the phagocytic function. Physiopathology of the RES. - Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1957

55) Owens, J.C., A.E. Preuedel and H. Swan: Prolonged experimental occlusion of thoracic aorta during hypothermia. A.M.A. Arch. Surg. 70:95, 1955

56) Popper, H. und F. Schaffner: Die Leber (Struktur und Funktion). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1961

57) Ribbert, H.: Die Abschneidung i.v. injizierten, gelösten Carmins in den Geweben. Z. allg. Phys. 4:201, 1904

58) Rogers, D.E.: Host mechanisms which act to remove bacteria from the blood stream. Bact. Rev. 24:50, 1960

59) Sakagami, M.: Experimental studies on liver succinodehydrogenase activity and histological, histochemical changes in artificial hibernation and hypothermia. Nagoya J. med. Sci. 20:103, 1957

60) Sanders, F., E.S. Crawford and M.E. de Bakey: Effects of hypothermia on experimental intracutaneous pneumococcal infection in rabbits. Surg. Forum 8:92, 1957

61) Śrajas, H.S. und T.E. Nilsson: Beobachtungen über die experimentelle Hypothermie beim Hunde. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 60, Kongreß, 1954

62) Sato, H.: Histopathological Investigation in deep hypother mia. Nagoya J. med. Science 21:84, 1958

63) Schlicht, I.: Der Einfluß der Hypothermie auf die Leber bei experimentellen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung. Klin. Wschr. 42,: 806, 1964

64) Sullivan, F.L., E.F. Neckermann and P.R. Cannon: The localisation and fate of bacteria in the tissues. J. Immunol. 26:49, 1934

65) Veghelyi, P.: Die künstliche Hibernation. Akademiai Kiado, Budapest, 1960

66) Villalobos, T.J., E. Afelson and T.G. Barila : Hematologic changes in hypothermic dogs. Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 89:192, 1955

67) Webb, W.R., V. Guzman, J.B. Grogan and C.P. Artz: Hypothermia: Its effect upon hematologic clearance in experimentally induced staphylococcal bacteremia. Surg. 52:643, 1962

68) Wenz, W., K. Spohn, E. Kolb, J. Heinzel und R. Kratzert: Pathologisch anatomische Befunde nach langdauerndem Kreislaufstop und intrakardialen Eingriffen in tiefer Hypothermie unter 20° am Hund. Langenbecks Arch. klin. Chir. 291:1, 1959

69) Wotkyns, R.S., H. Hirose and B. Eiseman: Prolonged hypothermia in experimental pneumococcal peritonitis. Surg. Forum 8:89, 1957

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor Dr. W. Maßhoff danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. K. Freudenberg für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Fräulein Dr. I. Schlicht möchte ich für ihre freundliche Beratung danken.

LEBENSLAUF

Am 12.6.1940 wurde ich in Hagen/Westfalen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des neusprachlichen Mädchengymnasiums in Hagen bestand ich im März 1959 die Reifeprüfung.

Im Mai 1959 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen. Dort legte ich im April 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung ab.

Vom Wintersemester 1962/63 bis zum Wintersemester 1964/65 war ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert.
Das Staatsexamen bestand ich am 31.3.1965.